
慢性腎臓病（CKD）の進行抑制と 心血管イベント防止の戦略

宮崎真理子

東北大学大学院 医学系研究科腎・膠原病・内分泌内科学分野

Strategy to prevent from deterioration of chronic kidney disease and cardio-vascular events

Mariko Miyazaki

Division of Nephrology, Rheumatology and Endocrinology,
Tohoku University Graduate School of Medicine

1. はじめに

2018年7月、厚生労働省から慢性腎臓病（CKD）対策の向こう10年の行動計画を含む、腎疾患対策検討会報告書が出された。これによると、腎臓病対策の目標は1）CKDを早期に発見・診断し、2）良質で適切な治療を早期から実施・継続し、CKDの重症化を予防する、3）CKD患者（透析、腎移植患者を含む）のQOLの維持向上を図る、と掲げられており、CKDの進行に沿ったそれぞれの群に対する対策を推進する必要性を示している。これには、腎臓病の発生機序や進展機序、それらに対する治療薬の研究の発展が必須であることは言うまでもない。

一方、地域保健・医療体制の整備によるCKD対策の推進は、それぞれの実情に応じた施策で、健診受診者へのフィードバックや保健指導、かかりつけ医、メディカルスタッフ、専門医等の連携が必須である。

これらの対策によって2028年までに、新規透析導入患者数を35,000人以下に減少させることが数値目標として記載されている。

2. CKDの定義とリスク評価

CKDは、血清クレアチニン値（serum creatinine：sCr）と年齢、性別から推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）を算出し、G 1（90ml/min/1.73m²以上）、G 2（60–89ml/min/1.73m²）以下15ml/min/1.73m²ごとにGステージを合計6区分にし、蛋白尿陰性をA 1としてA 2、A 3に分けて重症度を分類している。CKDの定義は、「1）尿検査異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか。2）eGFR<60ml/min/1.73m²、1）2）のいずれか、または両方が3カ月以上持続する状態」とされる¹⁾。心血管疾患（CVD）は発症、予後双方においてCKDの存在が危険因子になることから、腎臓と循環器の両方の学会からCKDが提唱された。CKDの存在を認知しやすいよう、当初はGステージのみでスタートしたが、蛋白尿が末期腎

不全（ESKD）リスクと強い関連性を持つことから²⁾、蛋白尿の区分が追加され、糖尿病以外の慢性糸球体腎炎、高血圧、遺伝性疾患等を原因とするものでは試験紙法や、蛋白/Cr比で区分し、糖尿病性腎症の予後が他に比べて不良であることから、微量アルブミン尿でリスクを評価するに至った。微量アルブミン尿は早期糖尿病性腎症のマーカーとして我が国では保険収載されているが、国際的には、ESKD、CVDリスクと微量アルブミン尿の程度が正の相関を示すことが明らかになっている³⁾。

3. CKDのスクリーニング

わが国の検診制度では小児・児童から高齢者に至るまで、尿検査の機会が整備されている。近年はCKDの重要性が認識され、成人を対象とする健診ではsCrを項目に組み入れる事業者が増加している。これらはCKDの診断と治療、CVDリスクの軽減を図る契機となるスクリーニングである。

CKDの頻度を検討した研究は複数あり、成人の13-14.5%程度、70才未満で1,000人あたり71.8人との報告がある⁴⁾⁵⁾。

糖尿病は新規のESKDの原因の40%以上を占めているが、増加幅は小さくなってきた。それに次ぐのが腎硬化症で、これは高血圧や動脈硬化と一連の病態といえ、ESKDの原因の16%で慢性糸球体腎炎からの新規導入数を追い抜き、今後もさらに増加が見込まれる⁶⁾。加えて、免疫学的機序による腎炎患者が高血圧や糖尿病を一定比率で合併し、高血圧や糖尿病はCKDの原因でもあり増悪因子でもある。そこで、メタボリック症候群からの重大な疾患としてCKDやCVDが位置づけられる。

4. 公開資料から見る秋田県の特徴

メタボリックシンドローム該当者割合は人種の差、性差だけでなく国内においても地域差が見られる。秋田県は17.0%で全国のメタボリックシンドロームの該当率が高い県で、塩分摂取量が多く、1日の歩数は少なく、男性の喫煙率は高い県に位置づけられる⁷⁾。

一方、秋田県の慢性透析患者は人口比0.22%で、全国の0.27%よりも低値である。年齢別の新規透析患者数からは、64歳以下の新規透析導入患者は決して少なくない。原疾患をさらに分析し、40-50歳代を対象とする疾病対策に反映させると、健康寿命の延伸に寄与することが期待される(図1)⁶⁾。

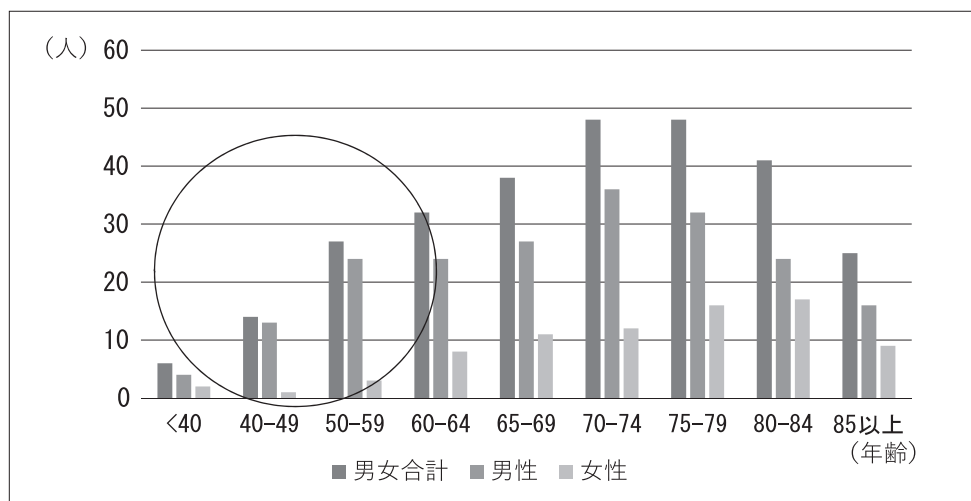


図1a 秋田県の新規透析導入患者の年齢、性別の分布

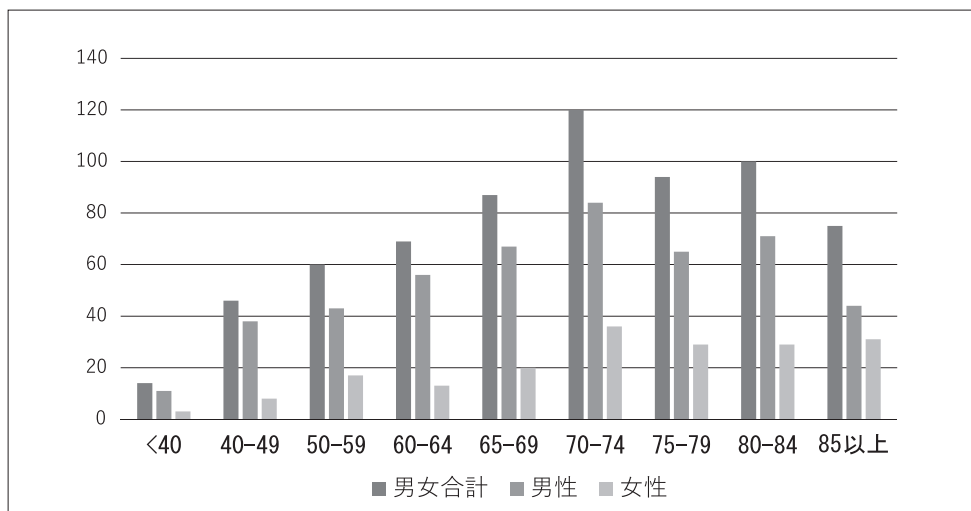


図1b 宮城県の新規透析導入患者の年齢、性別の分布

(文献6 日本透析医学会 わが国の慢性透析療法の現況 2019年12月31日現在 表70、表71データより筆者作図)

秋田県は宮城県と比較して、40歳代から50歳代の導入患者の比率が高い。人口比では秋田県は透析患者の少ない地域であり、高齢者で導入患者が少ないためか、20-40歳の世代へのCKD対策を強化すべきなのかは不明である。

秋田県の専門医数は腎臓学会認定専門医が38名、泌尿器専門医が68名、透析専門医が35名、糖尿病専門医が52名であることが各学会で公表されている(2021年4月現在)。

5. 専門医・専門医療機関の役割

検診やかかりつけ医でスクリーニングの結果、専門医紹介基準を満たす場合は、受診の機会を逸しないことが重要である。CKDヒートマップのG3b、4、5、すべてのGステージのA3は専門医への紹介基準に当てはまる。40才未満であればG3aA1も紹介の対象となる。A2でもG1、G2の分類に属する患者で血尿が陽性であれば紹介基準に当てはまる(図2)⁸⁾。

(作成:日本腎臓学会、監修:日本医師会)

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	正常 (-)	軽度蛋白尿 (±)	高度蛋白尿 (+)
		0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1 正常または高値	≥90	血尿なら紹介、蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G2 正常または軽度低下	60~89	血尿なら紹介、蛋白尿のみならば生活指導・診療継続	紹介
	G3a 軽度~中等度低下	45~59	40歳未満は紹介、40歳以上は生活指導・診療継続	紹介
	G3b 中等度~高度低下	30~44	紹介	紹介
	G4 高度低下	15~29	紹介	紹介
	G5 末期腎不全	<15	紹介	紹介

上記以外に、3ヶ月以内に30%以上の腎機能の悪化を認める場合は速やかに紹介。
上記基準ならびに地域の状況等を考慮し、かかりつけ医が紹介を判断し、かかりつけ医と専門医・専門医療機関で逆紹介や併診等の受診形態を検討する。

腎臓専門医・専門医療機関への紹介目的(原疾患を問わない)

- 1) 血尿、蛋白尿、腎機能低下の原因精査。
- 2) 進展抑制目的の治療強化(治療抵抗性の蛋白尿(顕性アルブミン尿)、腎機能低下、高血圧に対する治療の見直し、二次性高血圧の鑑別など。)
- 3) 保存期腎不全の管理、腎代替療法の導入。

原疾患に糖尿病がある場合

- 1) 腎臓内科医・専門医療機関の紹介基準に当てはまる場合で、原疾患に糖尿病がある場合にはさらに糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - 2) それ以外でも以下の場合には糖尿病専門医・専門医療機関への紹介を考慮する。
 - ① 糖尿病治療方針の決定に専門的知識(3か月以上の治療でもHbA1cの目標値に達しない、薬剤選択、食事運動療法指導など)を要する場合
 - ② 糖尿病合併症(網膜症、神経障害、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患など)発症のハイリスク者(血糖・血圧・脂質・体重等の難治例)である場合
 - ③ 上記糖尿病合併症を発症している場合
- なお、詳細は「糖尿病治療ガイド」を参照のこと。

図2 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準

文献 8) より転載

尿潜血陽性の場合、血尿診断ガイドライン⁹⁾に沿って、泌尿器科系と内科系の疾患群を鑑別し、それぞれの科でさらに精査を進める。腎臓内科において尿潜血が強い疾患としてはIgA腎症、顕微鏡的多発血管炎などが代表的である。これらは糸球体に炎症が生じて漏れ出た赤血球が尿に放出されて観察されるため、尿の赤血球は変形を示す。最近の尿分析装置は、赤血球形態のスクリーニングも可能となり、これと円柱の検出により糸球体腎炎の活動性は以前よりも診断しやすくなったように思われる。特に中高年者の尿中赤血球は泌尿器科の悪性新生物、腎臓内科の急速進行性糸球体腎炎などの鑑別がCriticalになることもあり、早期に正しい診断に至るよう相互理解や緊密な連携が必要である。なお、血尿診断ガイドラインは改訂を目指して作業が進められているところである。

専門医の大きな役割の一つは腎生検診断である。2020年には「腎生検ガイドライン」が発刊され、以下に記載するような症例が適応となることが記されている。尿潜血、尿蛋白が陽性で病理診断により確定診断が得られる場合、全身性疾患で腎の組織診断が重症度の診断や治療方針の指標となる、急激に腎機能が悪化しているが腎形態正常ないし腫大している場合等があげられる。腎機能低下例、高齢者でも、病理診断結果によって治療内容が変わる可能性がある等、適応があれば行う¹⁰⁾。例えば、糖尿病のコントロールに問題の無い患者でCKDに当てはまる場合、腎の画像診断、血清学的検査、腎生検が鑑別に有用である。仮に病理診断で糖尿病性腎症と診断されたとしても進行抑制を目指す治療介入を行う戦略がより明確になる。

生検を実施された患者の診断結果は日本腎臓学会の腎臓病総合レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry/Japan Kidney Disease Registry：J-RBR/J-KDR）により、国内の情報集約が行われている。4,192名の腎生検患者のうち、尿がA 3の患者が79.1%と多くを占め、診断名はIgA腎症が28.5%で最多であった。ネフローゼ症候群の原因は40歳台までは微小変化群が最多で、50歳以降は膜性腎症の比率が高まり、60歳台以降は膜性腎症が最多となる¹¹⁾。

しかし、ガイドラインプラクティスギャップはやはり存在している。「症状がない、時間がない、メリットがわからない、近くに専門医がない」などの理由によって腎専門医への紹介が進まない現状があり、また専門医からのフィードバックも、紹介していただいた意義がわかるようなものになるよう、改善すべき課題があると思われる。

腎組織障害が急性かつ疾患活動性が高い時期は専門医の管理が望ましいが、すでに不可逆的な変化、糸球体硬化や尿細管、間質の荒廃が進んでいて、免疫抑制療法の治療適応の時期が過ぎていた場合には、腎保護を目指すと同時に長期的にCVDイベントを抑制することを意識した診療をおこなう必要があり、生活習慣の改善、薬物療法などを続ける。

いろいろな事情ですべてのCKD患者が腎臓専門医を受診できないとしても、かかりつけ医へのCKD対策の普及や情報提供を通じた連携推進活動は専門医の偏在の傾向のある地方では専門医、かかりつけ医双方にメリットが大きい。医療体制や地理的条件に沿ってそれぞれの地域に最適なゴール設定と方法によってCKD診療体制を構築することが将来のESKD減少につながる。

6. CKD管理とCVD管理共通点・相違点

血圧の管理はCKDとCVD共通の最優先課題で、これまでの降圧療法の進歩はESKDやCVDリスク軽減に大きく貢献してきた。糖尿病や蛋白尿のリスクをもつ場合はより厳格に130/80mmHg未満を目標に、第一選択はアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）である¹⁾。一方、高齢者が主な患者層となるような高血圧を伴う腎硬化症によるCKDにおいて、特に蛋白尿A 1区分では収縮期血圧120mmHg未満への厳格な降圧は、AKIのリスクがあるため行わないよう提案している。降圧目標としては、140/90mmHg未満への降圧、さらに75歳以上では収縮期110mmHg未満などの過降圧を避けることなども記載されている¹²⁾。

一方、CVDが進行して心不全を呈する患者の治療アルゴリズムは2021年に大きく改訂された。前版ではACEI、ARB、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）を基礎薬としていたが¹³⁾、2021年版にはアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）やSGLT2阻害薬が加わった¹⁴⁾。なかでもSGLT2阻害薬はCKDに対する有用性、左室駆出率は保たれて左室拡張の障害、容量負荷などの要因をもつHFpEFへの有用性も示され、今後心、腎の双方を保護する薬剤としての役割が大きくなることが期待されている¹⁵⁾¹⁶⁾。もちろん、腎機能の廃絶した腎不全患者には基礎薬にはならないものの、新たなガイドラインでの心腎病態への介入、治療効果の検証が進むことが期待される。

7. 高齢者におけるCKDの管理

ここまで述べたように治療薬の進歩への期待は大きいですが、急速に人口は高齢化している。そこでは加齢変化、動脈硬化などで腎機能が生理的に低下している後期高齢者が、心血管疾患、代謝疾患、あるいは癌治療など、多くの併存症へ治療を受けている。従って、薬物の相互作用や薬物代謝における腎機能に注意して管理することが重要となる。認知機能の低下とポリファーマシーは思わぬ有害事象を引き起こすことは老年医学の専門家も強く警鐘をならしている。

腎臓と薬物療法の視点からは、CKDのスクリーニングに用いるeGFRは体表面積（BSA）、体重が変数に入っておらず、体表面積が1.73m²あたりの推算値であることを忘れてはならない。特に筋肉量が減少している高齢者では血清クレアチニンが真の腎機能よりも低い値となり、腎排泄型の薬剤を投与する場合に過量になる可能性がある。そこで身長や体重を変数に加えて評価した腎機能に応じて投与量を調整する必要がある。

循環器系疾患や、代謝疾患を併存しているCKD患者が多いことから、投与量を調節する必要のある薬剤を表1に示した¹⁷⁾。

また、治療や管理を決める主体は患者である。末期腎不全時の慢性透析療法が困難になりやすい要因は身体的社会的に通院が困難、心疾患と認知症が重いと安全な透析、あるいは患者の苦痛という点が問題となる。患者本人が腎代替療法を実施することで得られること、できることを理解したうえで、家族、医療・介護・福祉にかかわる多職種も加わって共同意思決定をおこなう¹⁸⁾。かかりつけ医はそれまでの患者の生活背景、患者や家族の心情を専門医よりも深く理解していると思われ、かかりつけ医も加わった共同意思決定が患者にとっての最善の選択につながるのではないかと考える。

表1 ワルファリンとDOACの使用時の注意

	ワルファリン	アピキサバン	リバロキサバン	ダビガトラン	エドキサバン
腎排泄率	<1%	27%	36%	80%	50%
透析4時間後の除去率	<1%	7%	<1%	50-60%	9%
体内分布容積 (l)	8	21	50	50-10	107
FDAで承認されている最低Ccr (ml/min)	透析例でも使用可	<15	15	15	15
Ccr<50 ml/minの症例における脳卒中発生ハザード比 (vs. ワルファリン)	—	0.79 (0.55-1.14)	0.88 (0.65-1.19)	0.56 (0.37-0.85)	0.87 (0.65-1.18)
Ccr<50 ml/minの症例における重度出血発生ハザード比 (vs. ワルファリン)	—	0.50 (0.38-0.66)	0.98 (0.84-1.14)	1.01 (0.79-1.30)	0.76 (0.58-0.98)
		アピキサバン Cr \leq 1.5mg/dL	リバロキサバン Ccr \geq 50	ダビガトラン Ccr \geq 50	エドキサバン Ccr \geq 50
通常用量可能な腎機能					
禁忌		Ccr<15	Ccr<15	Ccr<30	Ccr<15

各添付文書および日内会誌107: 856-864, 2018

8. おわりに

我が国の保存期CKD患者の心臓死は欧米よりもすくない。しかし、心不全の診断と治療において大きな変革の時期をむかえ、高齢者の非悪性疾患における人生の最終段階をどう過ごすかという国民的課題が大きくなっている現在、共同意思決定によって高齢の末期腎不全患者の治療方針、あるいは心腎連関病態への腎代替療法の開始、継続、あるいは見合わせなども考えていかなければならない。治療薬の進歩の恩恵を最大限に享受し、多職種、かかりつけ医と専門医各診療科横断的な連携によりこれらの課題を克服して超高齢社会のCKD対策を推進したい。

<利益相反>

協和発酵キリン株式会社 秋田腎不全研究会 講演料

<文献>

- 1) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 4、東京医学社、2018.
- 2) Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al. : Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1468-1474, 2003.
- 3) Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. : Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3: 514-25, 2015.
- 4) Imai E, Horio M, Iseki K, et al. : Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol*; 11: 156-163, 2007.
- 5) Takeuchi M, Shinkawa K, Yanagita M, et al. : Prevalence, recognition and management of chronic kidney disease in Japan: population-based estimate using a healthcare database with routine health checkup data. *Clinical Kidney Journal* 14:

-
- 2197-2202, 2021.
- 6) 新田孝作、政金生人、花房規男、他：わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）、透析会誌 53：579-632、2020.
 - 7) 第3期秋田県医療費適正化計画
https://www.pref.akita.lg.jp/uploads/public/archive_0000032841_00/iryouhi3.pdf
 - 8) 日本腎臓学会：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018.4、東京医学社、東京、2018.
 - 9) 血尿診断ガイドライン編集委員会、血尿診断ガイドライン2013、20-21、ライフサイエンス出版株式会社、東京、2013.
 - 10) 日本腎臓学会腎生検ガイドブック改訂委員会、腎生検ガイドブック 2020、1-10、東京医学社、東京、2020.
 - 11) 杉山 齊、他：腎臓病総合レジストリー（J-RBR/J-KDR）2020年次報告と経過報告。
https://jsn.or.jp/news/210618_kp.pdf（閲覧日2021年9月22日）
 - 12) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編：高血圧治療ガイドライン2019（JSH 2019）105-109、ライフサイエンス出版、東京、2019.
 - 13) 日本循環器学会／日本心不全学会 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）
 - 14) 日本循環器学会／日本心不全学会 2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療：14-21、2021.
 - 15) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. : SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 393: 31-39, 2019.
 - 16) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. : DAPA. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8; 383: 1436-1446. 2020.
 - 17) 鶴屋和彦 慢性腎臓病におけるワルファリンとDOACの使い方. *日内会誌* 107：858-864, 2018.
 - 18) 透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言作成委員会：透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言、透析会誌 53：173-217、2020.